

Method for purifying biomolecules using magnetic beads comprises passing suspension containing beads through tube past magnet, so that beads are deposited on tube walls, pump passing wash solutions over them

Publication number: DE10111520

Publication date: 2003-01-30

Inventor: BRASSARD LOTHAR A (DE); FRANK RAINER (DE);
GAUSEPOHL HEINRICH (DE); OSTER JUERGEN
(DE); SPENGLER MARK (DE)

Applicant: CHEMAGEN BIOPOLYMER TECHNOLOGI (DE); GAG
BIOSCIENCE GMBH (DE); INTAVIS BIOANALYTICAL
INSTR AG (DE)

Classification:

- International: *B03C1/28; G01N33/543; B03C1/02; G01N33/543;*
(IPC1-7); B03C1/30; C12M1/42; C12N13/00

- European: B03C1/28K; G01N33/543D4

Application number: DE20011011520 20010309

Priority number(s): DE20011011520 20010309

Report a data error here

Abstract of DE10111520

Method for purifying biomolecules using magnetic beads (2) comprises passing a suspension containing the beads through a tube and past a magnet (4), so that the beads are deposited (3) on the walls of the tube. A pump (11) passes wash solutions (6 - 8) over them, without requiring new reservoirs to be fitted. An Independent claim is included for a pipetting robot for use with apparatus for carrying out the method.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 101 11 520 B4** 2004.01.15

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **101 11 520.2**
(22) Anmeldetag: **09.03.2001**
(43) Offenlegungstag: **30.01.2003**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **15.01.2004**

(51) Int Cl.7: **B03C 1/30**
B03C 1/32

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:
**Chemagen Biopolymer-Technologie
Aktiengesellschaft, 52499 Baesweiler, DE; GAG
BioScience GmbH, 28359 Bremen, DE; INTAVIS
Bioanalytical Instruments AG, 51429 Bergisch
Gladbach, DE**

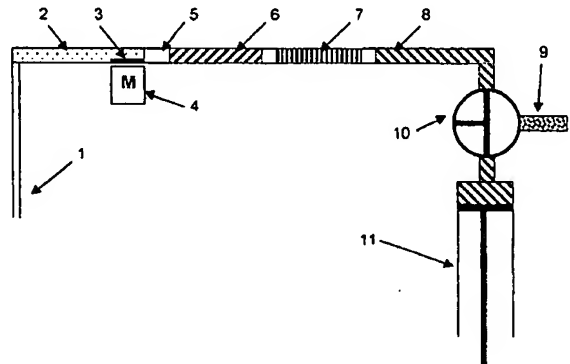
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 199 39 208 C2
US 59 80 479 A
US 58 04 067 A
US 51 23 901 A

(72) Erfinder:
**Brassard, Lothar à, 52499 Baesweiler, DE; Frank,
Rainer, Dr., 69121 Heidelberg, DE; Gausepohl,
Heinrich, 51429 Bergisch Gladbach, DE; Oster,
Jürgen, 52499 Baesweiler, DE; Spengler, Mark,
28359 Bremen, DE**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Aufreinigung von Biomolekülen mit Hilfe magnetischer Partikel**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Aufreinigung von Biomolekülen mit Hilfe von magnetischen Partikeln, dadurch gekennzeichnet

– dass die partikelbeladene Suspension in einer Rohrleitung durch ein Magnetfeld geführt wird, welches die Partikel an der Wand der Rohrleitung abscheidet und festhält, und dass über ein an die Rohrleitung angeschlossenes Dosier- oder Pumpsystem mindestens eine Waschlösung über die abgeschiedenen Partikel gepumpt werden kann ohne dass dazu ein neues Vorratsgefäß angefahren werden muss, und dass mindestens eine der für das Verfahren erforderlichen Lösungen bereits vor Aufnahme der Suspension aus Magnetpartikeln und Biomolekülen in der Rohrleitung des Dosiersystems durch Luftblasen getrennt bereitgestellt wird.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Aufreinigung von Biomolekülen mit Hilfe von magnetischen Partikeln. Ziel ist die Isolierung von Biomolekülen in gereinigter Form aus kleinsten Volumina von verdünnten Lösungen dieser Moleküle.

[0002] Die Aufreinigung von Biomolekülen mit Hilfe magnetischer Partikel (magnetic beads) ist ein bekanntes Verfahren, für das von mehreren Lieferanten Ausrüstungen (Kits) und Verfahrensvorschriften und angeboten werden. Die magnetischen Partikel entstehen z. B. durch Einkapselung ferromagnetischer Nanopartikel in Polymerkügelchen von wenigen Mikrometer Durchmesser. Diese Kügelchen können außen mit verschiedenen Affinitätsmolekülen oder anderen geeigneten Oberflächenmodifikationen versehen werden, die dem System die erforderliche Spezifität verleihen. Diese Partikel sind dann geeignet, aus einer Lösung bestimmte Moleküle an ihrer Oberfläche zu binden. In einem typischen Verfahrensablauf wird eine Suspension von Magnetpartikeln in die zu trennende Lösung in einem Reagenzröhrchen gegeben. Anschließend wird ein Magnetfeld angelegt, das die Partikel durch Anlagerung an eine Wand des Gefäßes abtrennt. Der Überstand wird verworfen und die Partikel werden noch mindestens einmal gewaschen. Dazu werden die Partikel nach Wegnehmen des Magnetfeldes in einer frischen Lösung wieder suspendiert und durch Anlegen des Magnetfeldes erneut abgeschieden. Nach mehreren Waschschritten gibt man einen Puffer zur Ablösung der an die Partikel gebundenen Moleküle zu, suspendiert die Partikel und trennt sie wiederum über ein Magnetfeld ab. Die Zielmoleküle befinden sich nun in der überstehenden Lösung. Zur Erzeugung des Magnetfeldes werden die Reagenzröhrchen typischerweise in einen Ständer mit starken Magneten gestellt, oder eine Vielzahl kleiner Reagenzgefäße (Mikrotiterplatte) wird auf ein Feld von regelmäßig angeordneten Stabmagneten gestellt (Vorrichtung erhältlich u. A. von Qiagen). Zur besseren Ablösung der gebundenen Moleküle wird die Lösung gegebenenfalls erwärmt. Ein anderes Verfahren benutzt einen Magneten, der in eine Schutzhülle eingeschoben werden kann und dann in die Lösung mit der Suspension der Magnetpartikel getaucht wird (Pick Pen, Bio-Nobile Oy, Finnland). Das Waschen und die Ablösung der Zielmoleküle erfolgt dann nach Übertragung der Partikel in ein anderes Gefäß in dem die entsprechende Waschlösung bzw. Ablöselösung vorgelegt wird.

Stand der Technik

[0003] Eine automatisierbare Variante zur Isolierung von Biomolekülen mit Hilfe magnetischer Partikel wurde von Tajima und Hideji vorgeschlagen (US 6133037 A). Ein darauf basierendes Gerät wird von Precise Systems Science, Tokyo, angeboten. Hier erfolgt die Abscheidung der Magnetpartikel nicht in den

vorgelegten Reagenzröhrchen, sondern in den abnehmbaren Spitzen eines Pipettierautomaten. Die Pipettenspitzen haben in etwa die Form langhalsiger Trichter in denen die Abscheidung der Partikel über einen außen anlegbaren Magneten im Trichterhals geschieht. Die magnetischen Partikel können nach Wegnehmen des Magnetfeldes in andere Vorlagegefäße überführt werden. Die Resuspendierung erfolgt durch wiederholte Aufnahme und Abgabe der Lösung zwischen Pipettenspitze und Vorlagegefäß. Zur Reinigung wird aus weiteren Gefäßen jeweils eine Waschflüssigkeit in die Pipettenspitzen aufgenommen. Die Partikel werden durch Wegnehmen des Magneten und mehrfaches Aufziehen/Abgeben der Flüssigkeit in ein Vorlagegefäß resuspendiert und anschließend wieder in der Pipettenspitze abgeschieden.

Aufgabenstellung

[0004] Der Nachteil aller Verfahren ist, dass eine relativ große Flüssigkeitsmenge von mindestens etwa 50-200 µl vorhanden sein muss. In Volumina von 20 µl und weniger ist die Technik der Aufreinigung über magnetische Partikel kaum einsetzbar und bisher nicht automatisiert worden. Gerade dieser Volumenbereich ist aber für viele Verfahren mit hoher Nachweisempfindlichkeit und für Hochdurchsatzanwendungen interessant. Die in US 6133037 A vorgeschlagenen Verfahrensweise ist für Hochdurchsatzanwendungen wenig geeignet, da die Magnetpartikel für jeden Waschschrift in einem Vorlagegefäß resuspendiert werden. Bei mehreren Waschschritten für eine Reihe einzelner Proben ist daher eine Vielzahl von Vorlagegefäßen erforderlich, was einen erheblichen Platzbedarf auf dem benutzten Gerät und einen hohen Kostenaufwand für die verwendeten Verbrauchsmaterialien zur Folge hat. Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Abscheiden, Resuspendieren und Waschen mit einem oder mehreren Reagenzien in einer Vorrichtung stattfinden zu lassen, ohne dass die Partikelsuspension zwischendurch in ein anderes Vorlagegefäß überführt werden muss. Ziel ist die Isolierung von Biomolekülen in gereinigter Form aus kleinsten Volumina von verdünnten Lösungen dieser Moleküle. Die Aufgabe wird wie folgt gelöst:

In dieser Anmeldung wird erfindungsgemäß vorgeschlagen, die Suspension mit den magnetischen Partikeln durch eine Rohrleitung zu fördern, die ein starkes Magnetfeld passiert. Bei geeigneter Auslegung von Durchmesser, Fließgeschwindigkeit und magnetischer Feldstärke werden die magnetischen Partikel beim Durchfluss an der Wand der Rohrleitung abgeschieden. Der Überstand wird durch Leeren der Rohrleitung verworfen oder in einer geeigneten Vorlage gesammelt. Die festgehaltenen Partikel lassen sich nun durch Überströmen mit Waschpuffer waschen oder sie werden nach Wegnehmen des Magnetfeldes abgelöst, innerhalb der Rohrleitung wieder

suspendiert und noch einmal abgeschieden. Charakteristisch für das vorgeschlagene Verfahren ist, dass die Magnetpartikel während der gesamten Waschprozedur in der Rohrleitung gehalten werden und sowohl Resuspendierung wie Abscheidung in der Rohrleitung erfolgen. Ganz analog erfolgt die Ablösung der gebundenen Biomoleküle durch eine geeignete Pufferlösung und die Abtrennung der nicht mehr beladenen Magnetpartikel aus der Suspension. Zu- und Abschalten des Magnetfeldes erfolgt durch das Hin- und Herbewegen von mindestens einem Permanentmagneten mit Hilfe eines Klappmechanismus nach Zeichnung 2 oder eines Schiebemechanismus nach Zeichnung 3. Alternativ lässt sich das Magnetfeld durch einen Elektromagneten oder eine stromdurchflossene Erregerspule erzeugen und durch die Schaltung des Stromflusses zu- oder abschalten.

[0005] Es ist ein weites Spektrum an bekannten Verfahrensabläufen einsetzbar, wobei die magnetischen Partikel erfindungsgemäß immer aus einem strömenden Medium in einem Magnetfeld an der Wand der Rohrleitung abgeschieden werden. Die entscheidende Verbesserung gegenüber dem Stand der Technik besteht darin, dass mehrere oder alle Schritte wie Abscheiden, Resuspendieren, Waschen mit einem oder mehreren Reagenzien, sowie die Ablösung der Zielmoleküle in dem verwendeten Rohrleitungssystem stattfinden, ohne dass die Partikelsuspension zwischendurch in ein anderes Vorlagegefäß überführt werden muss.

[0006] Die Rohrleitung lässt sich so gestalten, dass auch die Handhabung kleinster Flüssigkeitsmengen von weniger als 50 µl möglich ist. Gerade bei sehr kleinen Volumina, im Extremfall bis herunter zu weniger als 1 µl, ist ein Transfer zwischen verschiedenen Gefäßen wegen der hohen Verluste zu vermeiden. In der vorliegenden Erfindung wird daher unter anderem vorgeschlagen, möglichst viele der Reinigungsschritte in der Rohrleitung des Dosiersystems durchzuführen. Dazu wird, wie in **Abb. 1** gezeigt, zunächst eine Reihe von Pufferlösungen in die Rohrleitung aufgezogen. Zweckmäßigerweise sind die Flüssigkeitssegmente durch Luftblasen voneinander getrennt, um eine Vermischung weitgehend zu vermeiden. Nach Aufnahme der partikelhaltigen Suspension und Abscheiden der Magnetpartikel werden nun die Lösungen in der Rohrleitung der Reihe nach über die Partikel gefördert. Falls erforderlich, werden die Partikel durch Abschalten des Magnetfeldes und Hin- und Herbewegen des jeweiligen Flüssigkeitssegments resuspendiert. Die Resuspendierung ist besonders effektiv, wenn die Phasengrenzfläche zwischen Luftblase und Waschpuffer mehrfach über die abgeschiedenen Partikel bewegt wird. Alternativ kann auch der Magnet mehrfach von der einen Seite der Rohrleitung auf die andere bewegt werden, so dass die Partikel unter Einfluss des Magnetfeldes mehrfach über den Querschnitt der Rohrleitung durch die darin enthaltene Flüssigkeit gezogen wer-

den. Eine weitere Möglichkeit der Resuspendierung besteht darin, die Flüssigkeit mit hoher Geschwindigkeit über die abgeschiedenen Partikel zu fördern, die dann aus dem Magnetfeld herausgerissen werden. Diese Variante ist aber eher dazu geeignet, die Rohrleitung zwischen der Bearbeitung verschiedener Proben zu reinigen. Es folgt analog die Behandlung mit weiteren Flüssigkeitssegmenten, bis hin zur Ablösung der gewünschten Moleküle von den Magnetpartikeln. Die Lösung mit der Zielsubstanz kann dann partikelfrei in eine beliebige Vorlage abgegeben werden. Bei geeigneter Ausführung des Dosiersystems ist es auch möglich, die partikelfreie Lösung der Zielmoleküle direkt an ein Analysensystem, z. B. ein Photometer, eine Hybridisierungskammer, eine Chromatographie-Anlage (HPLC) oder ein Massenspektrometer zu übergeben. Es ist ebenfalls möglich, die Lösung in kleinen Teilmengen abzugeben und z. B. eine oder mehrere planare Oberflächen zu beschicken, wie sie in den bekannten Techniken der miniaturisierten Testsysteme (Mikroarraytechnologie, Mikro-Raster von Sondenmolekülen) verwendet werden. Die letztgenannte Variante ist vor allem dann interessant, wenn das Verfahren benutzt wird um bestimmte Biomoleküle als Sonden (DNA-Sonden oder PCR-Produkte) für die weitere Verwendung in miniaturisierten Testsystemen (Mikroarrays) zu reinigen.

[0007] Das beschriebene Verfahren lässt sich manuell anwenden, ist aber vor allem für die Automatisierung der Prozedur geeignet: Wenn die Rohrleitung die Verbindung einer Kanüle mit dem Dosiersystem eines Pipettierroboters darstellt, lassen sich die bekannten Techniken der automatischen Handhabung von Flüssigkeiten um die Anreicherung von magnetischen Partikeln mit den zugehörigen Verfahrensabläufen zur Isolation von Zielmolekülen erweitern. Das Dosiersystem eines Pipettierroboters besteht typischerweise aus den miteinander verbundenen Elementen Kanüle-Rohrleitung-Ventil-Dilutorspritze. Charakteristisch ist, dass typischerweise das gesamte hydraulische System mit Flüssigkeit gefüllt ist, wobei auch mehrere verschiedene Flüssigkeiten enthalten sein können. In diesem Fall werden die einzelnen Flüssigkeitssegmente in der Regel durch Luftblasen voneinander getrennt. Die fast vollständige Füllung gewährleistet eine hohe Dosiergenauigkeit und präzise Führung der Flüssigkeitssäule. Bei hinreichender Steifigkeit der verwendeten Rohrleitung, z. B. bei Ausführung als Kapillarrohr aus steifem Polymer, Glas, gesintertem Quarz (fused silica) oder Metall kann auf eine separate Kanüle verzichtet werden. Das üblicherweise zwischen Rohrleitung und Dosierspritze eingebaute Ventil erlaubt die Aufnahme von mindestens einem Lösungsmittel über einen anderen Weg als das offene Ende der Rohrleitung. Bei geeigneter Ausführung lassen sich mehrere oder alle erforderlichen Waschlösungen von dieser Seite aufnehmen und entgegen der ursprünglichen Aufnahme- richtung der partikelbeladenen Suspension über die abgeschiedenen Partikel fördern. Denkbar ist auch

der Anschluss eines von der Dosierspritze unabhängigen Pumpsystems, mit dem eine oder mehrere Lösungen auch als Gemisch mit ansteigender oder fallender Konzentration geliefert werden können. Damit ist dann eine Reinigung der Partikel nach den bekannten Verfahren der Chromatographie möglich. Alle diese Verfahren sind nachträglich auf vielen der gängigen Pipettierroboter nachrüstbar.

[0008] Für Anwendungen, die einen höheren Durchsatz erfordern, lässt sich das beschriebene System leicht durch eine parallele Anordnung von mehreren Schläuchen und Dosiervorrichtungen erweitern.

[0009] Neben der Ablösung der Biomoleküle durch geeignete Puffer gibt es im Fall der Aufreinigung von DNA oder RNA über sequenzspezifische Hybridisierung noch die Möglichkeit, diese Bindung durch Hitze-denaturierung aufzuheben. Das ist mit dem beschriebenen Verfahren besonders elegant zu lösen, indem die verwendete Rohrleitung durch eine Heizvorrichtung geführt wird, die den Puffer im Durchlauf aufheizt. Die Temperatur lässt sich sowohl über eine Messung und nachfolgende Regelung einstellen als auch über ein geeignetes Verhältnis von zugeführter Heizleistung und Durchflussrate. In einer geeigneten Anordnung führt die Rohrleitung durch ein Heizsystem, das eine bekannte Heizleistung überträgt. Im einfachsten Fall wird der Rohrleitung in einem bestimmten Abschnitt um einen Lastwiderstand gewickelt, dessen Temperatur auf einen bekannten Wert eingestellt wird. Die Temperatur der Flüssigkeit in der Rohrleitung wird dann durch die Dosiergeschwindigkeit bestimmt und es kann ein Zusammenhang zwischen Temperatur und Flussrate hergestellt werden. Durch geeignete Isolierung der Rohrleitung lässt sich sicherstellen, dass der Puffer mit einer bekannten Temperatur an den abgeschiedenen Magnetpartikeln ankommt. Alternativ lässt sich der Bereich der Rohrleitung in dem die Partikel abschieden werden auch direkt auf eine definierte Temperatur aufheizen. Weiterhin ist es möglich, die resuspendierten Partikel in die geheizte Zone zu fördern und anschließend die Partikel im Magnetfeld zurückzuhalten während die Lösung mit den Zielmolekülen abgegeben wird. Mit der Beheizung der Pufferlösungen lassen sich temperaturabhängige Bindungen der Zielmoleküle auf dem Träger gezielt aufheben. Bei geeignet hohen Unterschieden in der Stabilität der Bindungen ist sogar eine Diskriminierung der gebundenen Moleküle möglich. Eine solche Diskriminierung der Bindung durch Temperaturerhöhung gehört zu den Standardtechniken der DNA Hybridisierung und beispielhafte Temperaturverläufe der Bindung sind in der Literatur

als Schmelzkurven beschrieben.

Bezugszeichenliste

- | | |
|----|---|
| 1 | Kanüle mit Ansaugöffnung |
| 2 | Suspension Magnetpartikel |
| 3 | abgeschiedene Partikel |
| 4 | Magnet an Rohrleitung angelegt |
| 4a | Magnet angelegt, Magnetfeld aktiv |
| 4b | Magnet weggeklappt, Magnetfeld inaktiv |
| 5 | Luftblase |
| 6 | Waschlösung 1 |
| 7 | Waschlösung 2 |
| 8 | Waschlösung 3, Dilutorflüssigkeit |
| 9 | weitere Lösung |
| 10 | Ventil |
| 11 | Dosierspritze (Dilutor |
| 12 | parallele Rohrleitungen 1 – n |
| 13 | Magnete, starr verbunden |
| 14 | Schiebemechanismus für verbundene Magnete |
| 15 | Heizelement |

Patentansprüche

1. Verfahren zur Aufreinigung von Biomolekülen mit Hilfe von magnetischen Partikeln, **dadurch gekennzeichnet**

– dass die partikelbeladene Suspension in einer Rohrleitung durch ein Magnetfeld geführt wird, welches die Partikel an der Wand der Rohrleitung abscheidet und festhält, und dass über ein an die Rohrleitung angeschlossenes Dosier- oder Pumpsystem mindestens eine Waschlösung über die abgeschiedenen Partikel gepumpt werden kann ohne dass dazu ein neues Vorratsgefäß angefahren werden muss, und dass mindestens eine der für das Verfahren erforderlichen Lösungen bereits vor Aufnahme der Suspension aus Magnetpartikeln und Biomolekülen in der Rohrleitung des Dosiersystems durch Luftblasen getrennt bereitgestellt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

– dass eine Vielzahl von Rohrleitungen in paralleler Anordnung an einem oder mehreren Magneten vorbeigeführt werden und die beschriebenen Vorgänge in alten Rohrleitungen parallel ablaufen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,

– dass das Magnetfeld durch Heran- bzw. Wegführen von mindestens einem Permanentmagneten an eine oder mehrere Rohrleitungen zu- bzw. abgeschaltet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,

– dass das Magnetfeld durch einen geeigneten schaltbaren Elektromagneten bzw. eine stromdurch-

flossene Erregerspule erzeugt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
– dass ein oder mehrere Magneten durch einen Klappmechanismus an einen oder mehrere Schläuche herangeführt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
– dass ein oder mehrere Magneten durch einen Schiebemechanismus an einen oder mehrere Schläuche herangeführt werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet,
– dass die Rohrleitung aus einem Polymer wie PTFE, PCTFE, PFA, FEP, PEEK, Polypropylen, PVC, Polyurethan oder Silicon besteht.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet,
– dass als Rohrleitung eine Kapillare aus gesintertem Quarz (fused silica) oder aus Glas verwendet wird, oder dass als Rohrleitung ein dünnwandiges Edelstahlrohr verwendet wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, dadurch gekennzeichnet,
– dass die Rohrleitung an ein manuelles Dosiersystem, z. B. an eine von Hand betätigte Dosierspritze, angeschlossen ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, dadurch gekennzeichnet,
– dass die Rohrleitung an ein automatisches Dosiersystem, z. B. die Dosierspritze eines Pipettierroboters, angeschlossen ist und gegebenenfalls zwischen Rohrleitung und Dosierspritze ein Ventil zur Aufnahme weiterer Lösungen oder die Zuführung eines weiteren Pumpsystems angeordnet ist.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–10, dadurch gekennzeichnet,
– dass mehr als eine der zur Reinigung der Biomoleküle notwendigen Lösungen bereits vor der Aufnahme der Partikel in die Rohrleitung des Dosiersystems aufgezogen und hier durch Luftblasen getrennt bereitgestellt werden.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–11, dadurch gekennzeichnet,
– dass mindestens eine der zum Waschen der Magnetpartikel notwendigen Lösungen über ein geeignetes Pumpsystem entgegengesetzt zur Aufnahmerichtung der Magnetpartikel gefördert werden kann und ebenfalls zum Waschen der Partikel zur Verfügung steht.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–12,

dadurch gekennzeichnet,

– dass die abgeschiedenen Partikel durch eine erhöhte Flussrate aus dem Magnetfeld herausbefördert werden.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–13, dadurch gekennzeichnet,
– dass die Rohrleitung eine beheizbare Zone aufweist, durch die das Medium auf eine höhere Temperatur gebracht werden kann.

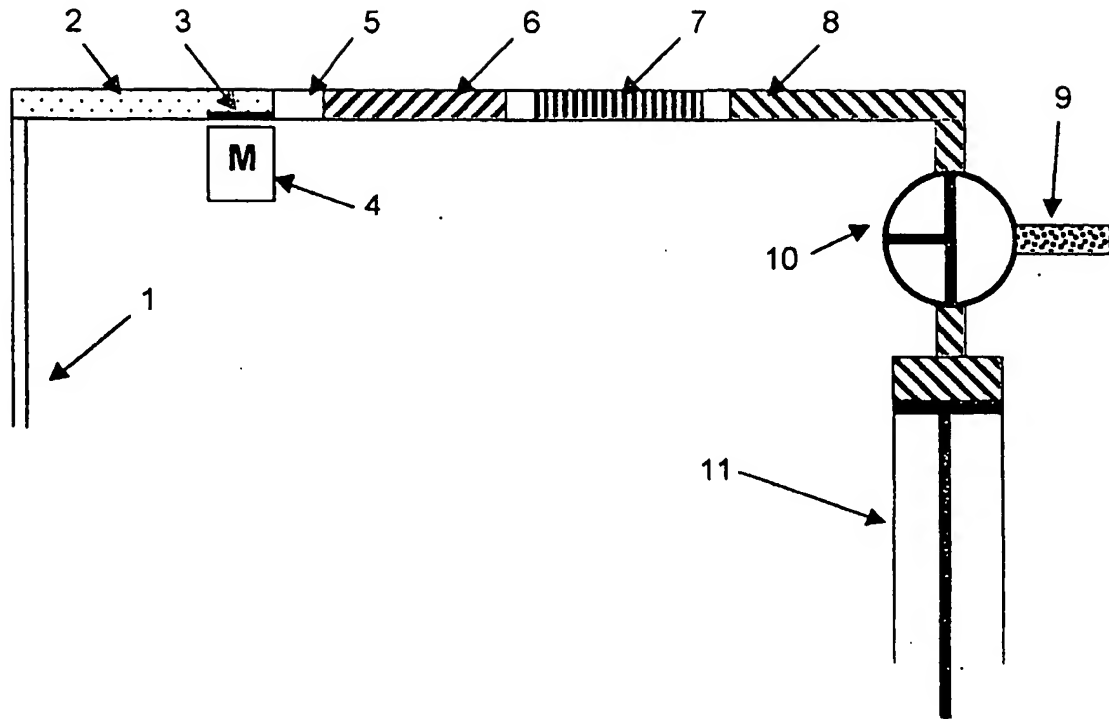
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet,
– dass die Temperatur der Flüssigkeit in der Rohrleitung bei Zuführung einer definierten Heizleistung über die Dosiergeschwindigkeit eingestellt wird.

16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet,
– dass die beheizbare Zone der Rohrleitung der Bereich ist, in dem die Partikel durch das Magnetfeld ausgeschieden werden.

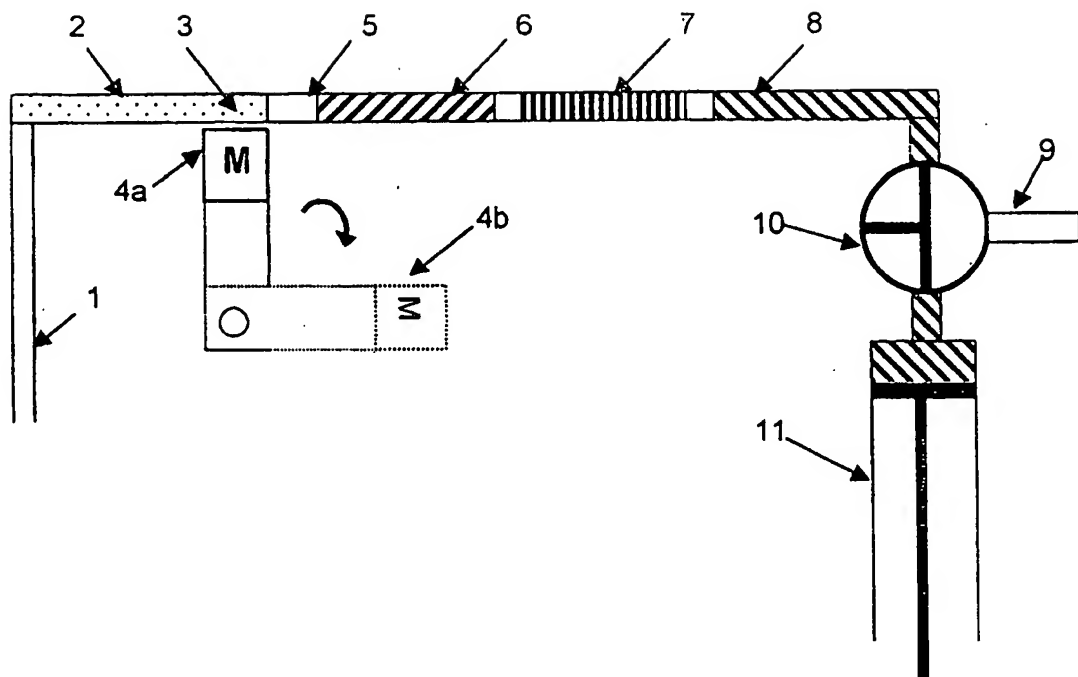
17. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet,
– dass die Ablösung der Zielmoleküle von den magnetischen Partikeln durch Aufheizen der Waschflüssigkeit erfolgt, insbesondere für die Affinitätsreinigung von DNA oder RNA über sequenzspezifische Hybridisierung an DNA, RNA, PNA oder andere Polynucleotide.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

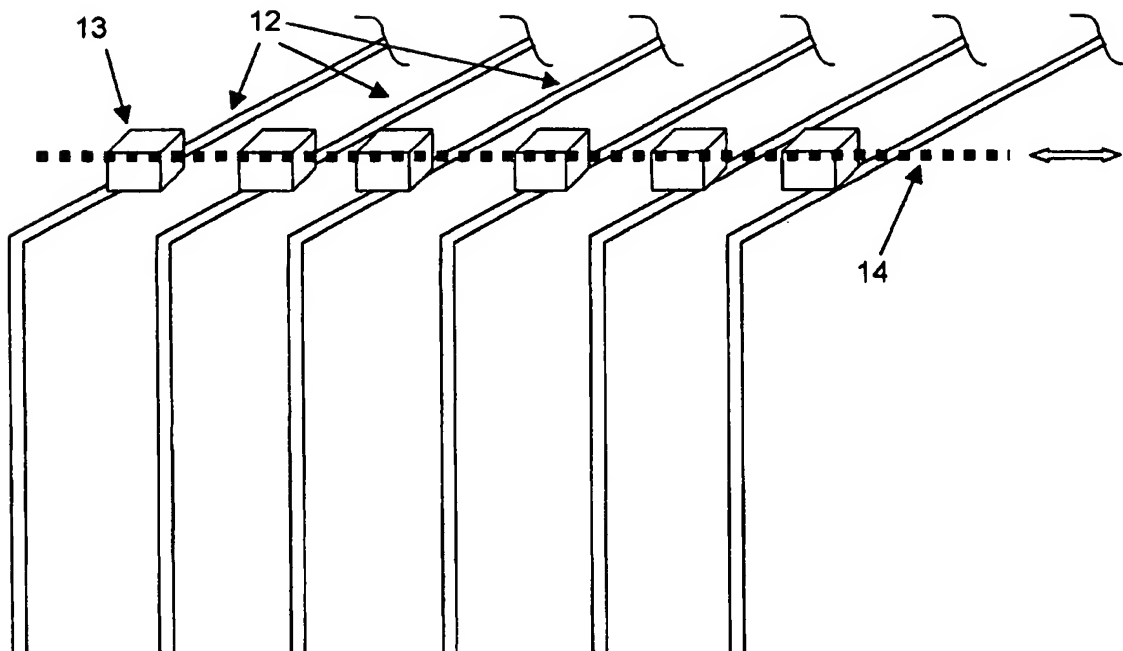
Zeichnung 1



Zeichnung 2



Zeichnung 3



Zeichnung 4

